

ARTYKUŁY POGLĄDOWE (REVIEW PAPERS)

Krwiomocz – ogólna charakterystyka zjawiska

(Haematuria – the general overview of the ailment)

M Walentowicz ^{1,A,D}, D Krzemiński ^{1,C,F}, Z Kopański ^{1,2,E}, M Liniarski ^{1,B}, J Tabak ^{1,B}, S Dyl ^{1,B}, K Kieczka-Radzikowska ^{1,B}, M Mazurek ^{1,B}

1. Collegium Masoviense – Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu
2. Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

Abstract – The authors have presented an overview of haematuria. They have paid attention to its macroscopic and microscopic form, emphasising the criteria of microscopic diagnosis. They have discussed the significance of screening (dipstick test) in the diagnostics of haematuria, taking into account its advantages and drawbacks. They have characterised the microscopic methods of urine residue analysis, pointing out the causes of imprecise results. They have discussed the significance of the shape of erythrocytes in the residue for the haematuria diagnosis. They have emphasised the fact that a valuable method of analysing urine residues in order to locate the source of bleeding is examining the residues using a phase-contrast microscope to find dysmorphic erythrocytes or assessing the content of urinary cast. Also, the main principles of immediate actions in cases of haematuria have been presented.

Key words – haematuria, diagnostics, diagnostic challenges.

Streszczenie - Autorzy przedstawili charakterystykę krwiomoczu, zwrócili uwagę na jego makroskopową i mikroskopową postać, podkreślając kryteria mikroskopowe rozpoznania. Omówili znaczenie badań skryningowych (testów paskowych) w wykrywaniu krwiomoczu, zwracając uwagę na wady i zalety metody, scharakteryzowali także mikroskopowe metody badania osadu moczu wskazując przyczyny zafałszowania wyników. Omówili ponadto znaczenie kształtu erytrocytów w osadzie dla diagnostyki krwiomoczu. Zwrócili uwagę, że wartościową metodą badania osadu moczu dla określenia miejsca krwawienia w drogach moczowych jest ocena osadu w mikroskopie kontrastowo-fazowym nakierowana na poszukiwanie erytrocytów dysmorficznych bądź ocena zawartości wałeczków erytrocytalnych. Podali również główne zasady działania doraźnego w przypadku krwiomoczu.

Słowa kluczowe - krwiomocz, diagnostyka, problemy diagnostyczne.

Wkład poszczególnych autorów w powstanie pracy— A-Koncepcja i projekt badania, B-Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C-Analiza i interpretacja danych, D-Napisanie artykułu, E-Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F-Ostateczne zatwierdzenie artykułu

Adres do korespondencji — Prof. dr Zbigniew Kopański, Collegium Masoviense – Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu, Żyrardów, ul. G. Narutowicza 35, PL-96-300 Żyrardów, e-mail: zkopanski@o2.pl

Zaakceptowano do druku: 28.08.2017.

WSTĘP

Krwiomoczem określa się sytuację, gdy organizm wydala z moczem krwinki czerwone w liczbie większej niż 1000 na minutę ewentualnie 1500000 na dobę. W takiej sytuacji w osadzie występuje 5 lub więcej krwinek czerwonych w jednym polu widzenia przy dużym powiększeniu (40x) w trzech kolejnych

badaniach wykonanych w ciągu kilku tygodni. W zależności od liczby czerwonych krwinek stosuje się określenie krwiomoczu mikroskopowym (zmiany dostrzegalne wyłącznie w badaniu mikroskopowym osadu - mikrohematuria) lub krwiomoczu makroskopowym. (zmiany właściwości fizycznych moczu - świeża krew, zależnie od jej ilości daje jasnoróżowe do ciemnoczerwonego podbarwienia moczu). Natomiast domieszka krwi np. menstruacyjnej powoduje zabarwienie brunatne o różnym nasileniu. To powoduje, że podkreśla się, iż u kobiet

interpretacja wyników badania ogólnego moczu powinna być powiązana z fazą cyklu miesięczkowego i powinno unikać się pobierania moczu do badania podczas trwania miesiączki.

O różnej intensywności czerwone zabarwienie moczu może być także następstwem szeregu innych czynników jak np. spożycia buraków, stosowania leków (np. rifampicyny), rozwoju porfirii, hemoglobinurii, mioglobinurii. Hemoglobinuria może wystąpić m.in. w przebiegu napadowej nocnej hemoglobinurii, nowotworów układu moczowego, gruźlicy i kamicy nerek, łagodnym rodzinnym krwimoczem, pourazowym uszkodzeniu układu moczowego. Z kolei mioglobinuria towarzyszy rabdomiolizie mięśni szkieletowych przebiegającej z uszkodzeniem lub martwicą włókien mięśniowych i uwolnieniem zawartości komórek mięśniowych do krwiobiegu.[1-7]

BADANIE OSADU MOCZU POD MIKROSKOPEM A PRÓBY PASKOWE

Współcześnie badanie osadu moczu pod mikroskopem jest prowadzone przede wszystkim w przypadkach nieprawidłowości stwierdzanych metodą paskową (test skryningowy). Test oparty jest na pseudoperoxydazowym działaniu hemoglobiny i mioglobiny, które swoiście katalizują reakcję oksydacji organicznego nadtlenu wodoru, powodując zmianę barwy.

Jednocześnie podkreśla się, że w przypadku dodatniego wyniku metody paskowej, weryfikacja powinna zawsze być prowadzona metodą mikroskopową. Wyniki badań paskowych mogą być bowiem zafałszowane zarówno dodatnio jak i ujemnie. Fałszywie dodatnie wyniki mogą powstawać pod wpływem substancji utleniających, np. podchlorynów, peroksydazy bakteryjnej, z kolei fałszywie ujemne mogą być następstwem np. przyjmowania kaptoprylu i innych związków zawierających grupy tiolowe, kwasu askorbinowego, wysokiego SG.[8-10]

Szczególne znaczenie dla zafałszowania testu paskowego ma zwiększone stężenie kwasu askorbinowego lub środków utleniających w próbce moczu. Wiąże się to z faktem, że nie we wszystkich laboratoriach wykorzystuje się do badania moczu paski posiadające dodatkowe pole dla kwasu askorbinowego. Tymczasem ocena stężenia kwasu askorbinowego w moczu jest bardzo istotna, gdyż jego zwiększone stę-

żenie może powodować wyniki fałszywie ujemne nie tylko dla wykrywania obecności krwi, ale także dla: leukocytów, bilirubiny, glukozy, azotynów.[10-13]

ZNACZENIE KSZTAŁTU ERYTROCYTÓW

Duże znaczenie dla ustalenia przyczyny krwimoczem ma określenie kształtów erytrocytów. W osadzanie moczu w badaniu mikroskopowym występować mogą erytrocyty wyługowane albo zniekształcone. Należy jednak podkreślić, że erytrocyty w środowisku kwaśnym (np. przy dużym stężeniu witaminy C w moczu) stosunkowo łatwo ulegają wyługowaniu co może zaburzyć właściwe wnioskowanie o lokalizacji miejsca krwawienia. Obecność w osadzie wyługowanych erytrocytów (z nieprawidłowym wysyceniem hemoglobina, zarys komórki słaby, utrata hemoglobiny, tzw. cienie komórkowe „ghost cells”) przemawia za nerkowym źródłem krwawienia, obecność świeżych erytrocytów (o prawidłowym wysyceniu hemoglobina, dyskoidalnym kształcie, obserwowane z boku przypominają kształtem biszkopty, hantle) wskazuje na prawdopodobne krwawienie pozanerkowe – najczęściej z dolnych dróg moczowych. [6,7,13]

Trzeba jednak pamiętać, że przyczyną wzrostu liczby erytrocytów wyługowanych w moczu może być także kłębuszkowe zapalenie nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, kamica moczowa.

Z kolei wzrost liczby erytrocytów świeżych w moczu może występować w związku z paleniem tytoniu, wysiłkiem fizycznym, zakażeniem dolnych dróg moczowych, kamica moczową, nowotworami dróg moczowych i pęcherza moczowego, skazą krwotoczną, zapaleniem wyrostka robaczkowego, hemoroidami, krwawieniem z dróg rodnych u kobiet (menstruacja), przyjmowaniem leków (np. przeciwkrzepliwie, cyklofosfamid).[13]

Podczas oceny morfologii erytrocytów w osadzie moczu mogą pojawić się duże problemy interpretacyjne. Erytrocyty, jako bezjądrzaste, dyskoidalne komórki mogą zostać pomyłone z drożdżami, które mają zbliżoną wielkość, kształt i mogą pączkować. Również kryształ jednowodnego szczawianu wapnia mogą imitować swoim kształtem i wielkością erytrocyty. Kształt tych kryształów przypomina biszkopty czy hantle. W takim przypadku należy wykonać test potwierdzenia, czyli próbkę należy przenieść na szkiełko podstawowe i dodać 3 % kwas octowy (powoduje on

lizę erytrocytów, a nie działa na drożdże i kryształy jednowodnego szczawianu wapnia).[13,14]

Wartościową metodą badania osadu moczu dla określenia miejsca krwawienia w drogach moczowych jest ocena osadu w mikroskopie kontrastowo-fazowym¹ nakierowana na poszukiwanie erytrocytów dysmorficznych bądź ocena zawartości wałeczków erytrocytalnych.[6,7,13]

Cechami dysmorfii erytrocytów jest różna wielkość (anizocytoza), niepełne wysycenie hemoglobina (hipochromia), utrata dyskoidalnego kształtu, całkowita lub częściowa utrata cytoplazmy, pofałdowana błona komórkowa, obecność ziarnistości. Ocenę erytrocytów dysmorficznych należy przeprowadzić w moczu krótko inkubowanym w pęcherzu moczowym, najlepiej w drugiej porannej próbce lub próbce losowej/przypadkowej, w moczu dostarczonej do 30 minut do laboratorium. Długie zaleganie moczu wpływa niekorzystnie na morfologię komórek. Występowanie dysmorfii erytrocytów w osadzie moczu ($\geq 60\%$) świadczy o krwawieniu z górnych dróg moczowych (krwawieniu kłębuszkowym). Wskazuje się jednocześnie, że glomerulopatii może towarzyszyć odsetek erytrocytów dysmorficznych wyższy od 70/80 %. Stąd postulat, że podczas oceny odsetka erytrocytów dysmorficznych w moczu ważne jest, aby wyszczególnić również odsetek akantocytów. Ponieważ obecność w moczu nawet niewielkiego odsetka akantocytów ($\geq 5\%$) wskazuje także na kłębuszkowe źródło erytrocyturii (czułość 52–100 proc., swoistość 96–100 proc.). [6,7,15]

W osadzie moczu mogą występować również wałeczki. Są to różnokształtne twory powstałe w cewkach nerkowych w następstwie wytrącania białek. Ich kształt zależy zarówno od odcinka cewki w którym powstały, jak od rodzaju zatopionych w nich dodatkowo elementów. Wewnątrz wałeczków mogą znajdować się między innymi: krwinki czerwone, nabłonki cewek nerkowych, bakterie, a nawet przeciwciała lub ich fragmenty. Wałeczki erytrocytarne powstają jako następstwo wbudowywania w białko wydzielane

ne przez nerki erytrocytów lub ich fragmenty. Osad moczu zawierający wałeczki erytrocytarne nazywany jest aktywnym osadem moczu. Obecność w moczu tych wałeczków może być objawem zapalenia kłębuszków nerkowych a także krwawienia pochodzenia nerkowego.[6,7,13]

POMOC DORAŻNIA W KRWIOMOCZU

Aby wdrożyć pomoc doraźną w krwimoczach należy pacjenta dokładnie zbadać bez względu na rodzaj skarg. Ogląda się pacjenta w pozycji leżącej z odkrytą klatką piersiową i brzuchem. Można wtedy zaobserwować wypuklenia w obrębie jamy brzusznej (powiększona nerka, rozstrzeń pęcherza), obserwuje się tor oddechowy i ruchy ciała chorego. Ogląda się twarz chorego (barwa skóry i błony śluzowe, obrzęki), język (barwa, stan nawodnienia, naloty) oraz kończyny i okolice kości krzyżowej (obrzęki). Chorego bada się również w pozycji stojącej, gdyż wtedy łatwiej można wyczuć patologiczną ruchomość nerki i ocenić zmiany w kręgosłupie. Badaniem okolicy nadłonowej można wykryć nieprawidłowe opory oraz bolesność. W wielu chorobach nerek pojawia się dodatni objaw Goldflama (bolesność przy uderzaniu końcami palców bądź brzegiem dłoni w okolicę kąta mięśniowo-żebrowego). Badanie zewnętrznych narządów płciowych pozwala stwierdzić zmiany w mosznie, jądrach, najądrach, nasieniowodach, prąciu i przedniej części cewki (nowotwory). Zawsze bada się węzły chłonne pachwinowe. U kobiet zwraca się uwagę na ujście cewki, a także statykę pochwy. Każdego mężczyznę należy zbadać przez odbytnicę aby określić kształt, wielkość i spoistość stercza (nowotwory) oraz pęcherzyki nasienne. Uzyskane w ten sposób dane pozwalają na zlecenie wykonania badań dodatkowych takich jak: badania obrazowe (rtg, urografia, pielografia, CT, USG, TRUS) i laboratoryjne.[16,17] Przyczyny krwimoczach przedstawiono tabeli 1.

¹ Ogólna zasada kontrastu fazowego polega na bezpośrednim przekształceniu zmian fazowych fali świetlnej w badanym preparacie na widoczne zmiany natężenia światła w obrazie mikroskopowym tego preparatu. Oznacza to, że dzięki mikroskopowi fazowemu można zobaczyć przedmioty fazowe, które nie absorbują promieniowania elektromagnetycznego, a tylko zmieniają jego fazę. Mikroskop kontrastowo-fazowy umożliwia obserwację przyżyciowych, nieutrwalonych organizmów. [15]

Tabela 1. Przyczyny krwimoczu [16,17]

Lokalizacja źródła krwawienia	Przyczyna
Nerki	Torbielowatość nerek
	Gruźlica nerek
	Urazu nerek
	Nowotwory nerek i miedniczki nerkowej
	Choroby naczyń nerkowych
	Choroby systemowe (nefropatie, zaburzenia krzepnięcia)
Moczowód	Kamień moczowodu
	Nowotwór moczowodu
Pęcherz moczowy	Nowotwór pęcherza moczowego
	Ciało obce pęcherza moczowego
	Owrzodzenie pęcherza moczowego
	Ostre zapalenie pęcherza moczowego
Gruzoł krokowy	Nowotwór gruczołu krokowego
	Zapalenie gruczołu krokowego
	Gruzołak gruczołu krokowego
Cewka moczowa	Kamień w cewce moczowej
	Nowotwór cewki moczowej

12. Fracchia JA, Motta J, Miller LS, Armenakas NA, Schumann GB, Greenberg RA. Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urology* 1995; 46: 484–489.
13. Cormay. Twoje laboratorium. Dostęp 10.06.2017 http://www.pzcormay.pl/userfiles/file/Biuletyny/TL_wiosna_2015_PL.pdf.
14. Guder W, Narayan S, Wisser H, Zawta B. Próbkę: od pacjenta do laboratorium. Wpływ zmienności przedanalizycznej na jakość wyników badań laboratoryjnych. Wrocław; MedPharma Polska, 2009.
15. Alberts B. Podstawy biologii komórki. Warszawa; PWN, 2005;
16. Myśliwiec M. Choroby nerek. Warszawa; PZWL, 2008.
17. Borkowski A. Urologia. Warszawa; PZWL, 2006.

PIŚMIENNICTWO

1. Klijer R, Bar K. Krwimocz – diagnostyka i postępowanie. *Lekarz* 2005; 9 : 120, 132.
2. Kiliś-Pstrusińska K, Zwolińska D. Krwinkomocz i krwimocz jako problem diagnostyczny. *Fam Med Prim Care Rev* 2005; 7, 2: 398-404.
3. Wardyn A, Życińska K, Małcki R. Krwinkomocz i krwimocz jako wiodące objawy schorzeń układu moczowo-płciowego. *Pol Med Rodz* 2004; 6,3:1143-1144.
4. Nowicki M, Biedunkiewicz B. Krwinkomocz. *Forum Nefrologii* 2009; 2,1:60-63.
5. Młot B, Gawroński K, Oborska S, Pielichowski W, Waśko-Grabowska A, Rzepecki P. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10,1:71-87.
6. Dembińska - Kieć A, Naskalski J. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Wrocław; Elsevier Urban & Partner, 2010.
7. Solnica B. Diagnostyka laboratoryjna. Warszawa; PZWL, 2014.
8. Kinkaid-Smith P, Fairley K. The investigation of hematuria. *Semin. Nephrol* 2005; 25: 127–135.
9. Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330–2338.
10. Grossfeld GD, Wolf Jr JS, Litwan MS, *et al.* Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1145–1154.
11. Del Mar C. Asymptomatic haematuria in the doctor. *BMJ* 2000; 320: 165–166.